

学位授与番号	医博甲第1091号
学位授与年月日	平成5年3月25日
氏名	小出 謙一郎
学位論文題目	ホスファターゼインヒビターの悪性グリオーマの細胞周期に及ぼす影響

論文審査委員	主査 教授 山下 純 宏
	副査 教授 佐々木 琢 磨
	教授 中西 功 夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

真核細胞における細胞内の蛋白質のリン酸化と脱リン酸化反応は、重要な細胞調節機構の一つである。リン酸化反応を触媒するのがプロテインキナーゼであり、逆に、脱リン酸化反応を触媒するのがプロテインホスファターゼ (protein phosphatase, PPase) である。ヒトグリオーマの増殖と細胞周期におけるPPaseの役割を検討するために、ヒトグリオーマ細胞株U373MGにセリン/スレオニン残基特異的PPaseの作用を阻害するオカダ酸 (okadaic acid, OA) を投与し、以下の結果を得た。

1. OA投与により濃度及び時間依存性に増殖が抑制された。
2. 低濃度 (20nM) のOAを投与した場合には、対数増殖状態にある細胞は、約70%がG2/M期に集積し、48-72時間後より生細胞数が減少した。S期早期に細胞を同調すると、対照とほぼ同じタイミングでS期を進行するが、90%以上の細胞がG2/M期で停止した。
3. 高濃度 (500nM) のOAを投与した場合には、対数増殖状態にある細胞は、24時間以内より生細胞数が減少した。S期早期に同調された細胞では1時間目頃より早期に細胞の円形化ならび未成熟染色体凝縮 (premature chromosome condensation, PCC) などの形態変化が認められた。DNA合成は抑制され、細胞はG1/S期に停止した。これらの現象は、シクロヘキシミド (cycloheximide, CHX) 存在下においても同様に認められた。また、同時にG2/M移行期に特異的に活性化されるヒストンH1キナーゼ (histone H1 kinase, H1K) 活性が一過性に上昇した。
4. グリオーマの増殖により密接な関与が示唆されている血小板由来増殖因子受容体の発現は、OA投与により濃度及び時間依存性に抑制された。

以上より、グリオーマの増殖にOA感受性PPaseが強く関与し、特に、細胞周期進行の制御に蛋白質のリン酸化-脱リン酸化反応が重要な役割を果たしていることが示唆された。

本論文は、細胞周期に注目して、悪性グリオーマの増殖機構を、ホスファターゼインヒビターであるOAを用いて検討したものであり、神経腫瘍学の発展に寄与する労作であると評価された。